X Съезд онкологов России
Нижний Новгород, 17–19 апреля 2019 года
АОР Ассоциация Онкологов России

Онкология Сегодня

ИЗДАНИЕ ДЛЯ ОНКОЛОГОВ
АПРЕЛЬ 2019 № 1 (32)

слово редактора

Николай Владимирович ЖУКОВ

Д.м.н., руководитель отдела оптимизации лечения подростков и молодежи с онкологическими заболеваниями ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Уважаемые коллеги!

У вас в руках очередной выпуск «Онкологии сегодня». Как всегда, мы хотим поделиться с вами интересной информацией, которая расширит кругозор и, возможно, поможет вам в работе. Важным событием прошедшего XXII Российского онкологического конгресса стала редкая для нас возможность вживую услышать выступление «отца» анти-HER2 и других видов таргетной терапии в солидной онкологии — профессора Денниса Слэмона, в котором зарубежный гость поделился взглядами на системное лечение рака молочной железы. Лечению этого заболевания был посвящен и прошедший San Antonio Breast Cancer Symposium, и мы постарались кратко изложить некоторые из представленных на нем результатов исследований, которые, возможно, позволят сделать более эффективной терапию рака молочной железы.

Своими взглядами на «альтернативную медицину» поделился медицинский юрист И.О. Печерей. Он считает, что именно эта медицинская «деятельность» должна находиться под пристальным вниманием правоохранительных органов, которые пока в большей степени увлечены преследованием дипломированных врачей, оказывающих квалифицированную стандартную помощь. Признаюсь, трудно поспорить с таким правильным посылом, исходящим от юриста.

В заключение хочу представить молодых докторов, ординаторов, которые подготовили несколько материалов для нашей газеты. Если вы также готовы поделиться своим опытом, своими представлениями о происходящих в медицине изменениях, вам есть что сказать коллегам, пишите нам, присылайте свои статьи. Мы всегда открыты и готовы предоставить страницы нашей газеты для ваших публикаций.

АКТУАЛЬНО

Настоящее и будущее противоопухолевой терапии

Современные алгоритмы лечения рака молочной железы (РМЖ) немыслимы без исследования опухоли на наличие или отсутствие рецепторов трех основных типов: эстрогеновых, прогестероновых и HER-2. Такой подход уже стал классическим для онкомаммологии. Между тем еще лет 30 назад о HER-2 мало кто слышал. Значимость этого фактора была раскрыта во многом благодаря интуиции и потрясающей энергии видного онколога Денниса Слэмона, профессора Калифорнийского университета.

К ИДЕЕ О ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПОДТОЛКНУЛИ НУЖДЫ ПРАКТИКИ

Еще в 1980-е Д. Слэмону не давал покоя вопрос: почему результаты лечебных мероприятий при РМЖ так непредсказуемы, даже при сходных гормональных профилях пациенток? Как раз в то время (1985 г.) Аксель Ульрих — ученый из Германии, работавший в американской компании Genentech, одним из первых обнаружил онкоген, кодирующий HER-2, то есть рецептор-2 человеческого эпидермального фактора роста. Узнав об этом открытии, Д. Слэмон выдвинул предположение, согласно которому именно экспрессия HER-2 злокачественными клетками обусловливает случаи устойчивости РМЖ к системному лечению в виде химио- и гормонотерапии. В ряде образцов опухолей была выявлена амплификация генов, кодирующих HER-2, и гиперэкспрессия кодируемых ими рецепторов. Была найдена корреляция этой гиперэкспрессии с вероятностью метастазирования.

Деннис Слэмон

Д. Слэмон принимал живое участие в коллективных работах по изучению HER-2 (Slamon D.J. et al., Science, 1989). Он все более склонялся к представлению о качественно разных молекулярных поломках на генетическом уровне, способных инициировать опухолевый процесс в молочной железе. Уже тогда он выдвинул гипотезу о том, что РМЖ не является единым заболеванием и под этим понятием мы объединяем различные злокачественные процессы, которые сходны лишь по органной локализации первичной опухоли. Соответственно, и лечение должно быть не одинаковым для всех.

Такие радикальные мысли подтолкнули Д. Слэмона к поиску таргетной терапии опухолей. В этом ученый опережал свое время лет на десять. Поэтому, когда он обратился в Genentech с конкретным предложением по производству моноклональных антител (МКА) к HER-2, там его смелые идеи не приветствовали. Д. Слэмон не сдался и с завидной настойчивостью продолжал попытки разубедить руководителей компании, не обращая внимание на их отношение к нему как к надоедливому чудаку. В конце концов ему удалось добиться проведения пробных исследований небольших масштабов.

РОЖДЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ПРЕПАРАТА ТРАСТУЗУМАБ

Число сторонников Д. Слэмона в корпорации Genentech постепенно увеличивалось. Около 200 специалистов компании принимали участие в создании препарата, содержащего моноклональные антитела к HER-2 и получившего наименование трастузумаб (торговое название Герцептин).

С 1990-х годов проводились клинические испытания трастузумаба при HER-позитивных формах РМЖ. Сначала препарат был испробован у больных с метастазами. Добавление трастузумаба к традиционному системному лечению снизило смертность на 20 % при сроке наблюдения 2,5 года. Ранее в практике онкологии очень редко достигался подобный эффект от включения конкретного препарата в схемы терапии (Slamon D.J.

Окончание на с. 3

НОВОСТЬ

Сложности ранней диагностики. Страдают молодые

Многим пациентам в возрасте до 50 лет, у которых был выявлен колоректальный рак, изначально был поставлен иной диагноз. Ошибки диагностики могут привести к обнаружению заболевания на поздней стадии. К таким выводам пришли исследователи Colorectal Cancer Alliance на основании проведенного онлайн-опроса, результаты которого представлены к ежегодному собранию 2019 AACR.

При анализе онлайн-опроса пациентов в возрасте до 50 лет (в опросе участвовали 1195 респондентов), которым был поставлен диагноз колоректальный рак (КРР), исследователи обнаружили, что 63 % тянули с посещением врача, поскольку не понимали, что у них были признаки рака. Действительно, такие симптомы, как нарушения стула, потеря веса, утомляемость, могут быть связаны с различными заболеваниями. Большинство пациентов ждали не менее 3 месяцев, чтобы обратиться к врачу, а почти каждый четвертый ждал более года. При этом их состояние обычно расценивалось как геморрой, синдром раздраженного кишечника и пр. Кроме того, только трети пациентов (33 %) диагноз КРР был поставлен после посещения одного врача. Большинству требовалась обратиться к двум или более врачам, чтобы заболевание было диагностировано: 40 % пациентов для постановки диагноза потребовалось посетить 2 врачей; 16 % обращались к 3 специалистам и у 11 % пациентов правильный диагноз поставлен после посещения 4 врачей.

Традиционно КРР ассоциировался с пожилыми, поэтому рекомендации призывали начинать скрининг КРР с 50 лет. Как следствие, заболеваемость и смертность от КРР в пожилом возрасте снижаются. «Напротив... наблюдается рост заболеваемости КРР у пациентов молодого возраста», — отметила Ronit Yarden, PhD, MHSA, директор по медицинским вопросам Colorectal Cancer Alliance.

Анализ онлайн-опросов лиц, которым диагноз КРР был поставлен до 50 лет, показал, что у 57 % заболевание было выявлено в возрасте от 40 до 49 лет, у 33 % — в возрасте от 30 до 39 лет, и у 10 % КРР диагностирован до 30 лет. У большинства молодых пациентов (70 %) был выявлен КРР III или IV стадии, в отличие от пациентов более пожилых, у которых, по данным исследователей, с большей вероятностью рак будет диагностирован на I или II стадии заболевания.

Американская целевая группа по профилактическим услугам (Both the United States Preventive Services Task Force — USPSTF) и Американское онкологическое общество недавно обновили в своих руководствах принципы скрининга КРР, призвав начинать его проведение в возрасте 45 лет вместо 50. R.Yarden также отметила, что при наличии семейного анамнеза КРР скрининг нужно начинать в 40 лет. «Известно, что раннее выявление имеет решающее значение для лечения КРР», — почеркнула R.Yarden.

Информационно-
образовательная программа

живи|без|страха

Вместе мы можем

победить страх перед
онкологическим заболеванием
и подарить надежду

живибезстраха.рф

BIOCAD
Biotechnology Company

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
RUSSCO

RU.ZBS.192944 .25.03.2018

Реклама

Настоящее и будущее противоопухолевой терапии

Окончание. Начало на стр. 1

et al., N Engl J Med, 2001). Это был заслуженный триумф, увенчавший многолетние усилия Д. Слэмона.

В последующие годы масштаб работ по трастузумабу был резко расширен с вовлечением многих тысяч пациенток. При раннем HER-2-позитивном РМЖ применение трастузумаба в составе адъювантной терапии снижало трехлетний риск рецидива наполовину (Baselga J. et al., The Oncologist, 2006), причем этот результат был стабилен в различных комбинациях с другими препаратами.

Деннис Слэмон участвовал в работе 22-го Всероссийского онкологического конгресса. Для своего выступления, состоявшегося 14 ноября 2018 года, он избрал форму расширенного интервью. Получился продуктивный диалог с аудиторией, в ходе которого профессор поделился своим и взглядами на системное лечение РМЖ.

ТРАСТУЗУМАБ ПОМОГ СОТНЯМ ТЫСЯЧ БОЛЬНЫХ, НО ПОЛНАЯ ПОБЕДА НАД РАКОМ ЕЩЕ ВПЕРЕДИ

Благодаря применению трастузумаба удалось значительно улучшить результаты лечения HER-позитивных опухолей молочной железы (Slamon D.J. et al. N Engl J Med, 2011). Поэтому данный тип РМЖ, ранее имевший самый печальный прогноз, теперь считается наиболее прогностически благоприятным (!). Пациентки, которые раньше были обречены на быстрое прогрессирование заболевания, стали жить гораздо дольше. У некоторых из них наблюдалось существенное уменьшение опухолевых очагов. В последующем трастузумаб показал свою эффективность и в лечении больных с ранними стадиями HER-2-позитивного РМЖ (адъювантная и неоадъювантная терапия).

Хочется подчеркнуть, что именно на базе работ Д. Слэмона в последние годы выработаны конкретные клинические рекомендации для лечения различных форм РМЖ с позитивностью по HER-2. Подробная информация на этот счет опубликована Российским обществом онкомаммологов (www.breastcancersociety.ru/rek/view/228). В Европе и в Америке регулярно проводятся встречи специалистов по РМЖ, на которых вырабатывается коллективное мнение о том, как должен поступать онколог при тех или иных сочетаниях привходящих факторов (Gnant M. et al, BreastCare, 2017; Mapes D., Fred Hutch News Service, 2018). Таким образом, мы существенно продвинулись по пути индивидуализации лечения РМЖ и онкологических заболеваний вообще.

В настоящее время общепринятым является представление о развитии злокачественных опухолей из-за генетических поломок, возникающих в соматических клетках, что впоследствии ведет к сбою их функционирования в виде безудержной пролиферации, избегания естественной гибели, инвазивного роста, метастазирования и т. д.

Но молекулярные поломки индивидуальны для каждой опухоли (или группы опухолей), так же как и запускаемые ими процессы, уверен доктор Слэмон. Исходя из этого и нужно искать таргетные лекарства, противодействующие подобным альтерациям.

Однако, несмотря на все успехи, полная регрессия опухолей на фоне применения трастузумаба у больных метастатическим РМЖ достигается далеко не всегда, и даже если она имеет место, то практически у всех больных рано или поздно развивается прогрессирование. Использование трастузумаба в адъювантной (неоадъювантной) терапии значительно повышает шанс на излечение, но все же он еще сильно далек от 100 %.

Неудивительно, что в начале интервью профессора Д. Слэмона были заданы вопросы: «Почему мы все еще проигрываем в войне против рака? Когда мы его победим?»

МКА против HER-2 не заменили старые орудия системной терапии РМЖ (цитостатики, гормональные средства), а стали в ряд с ними. Это отнюдь не упростило и не удешевило лечение. Но не следует забывать, что траты на наукоемкие препараты позволяют продлить конкретные человеческие жизни (Wachter D., New Castle News, 2018).

Вопреки взглядам Д. Слэмона, РМЖ чаще всего не рассматривается медицинской общественностью как искусственное объединение разнородных по сути заболеваний. Профессор в ходе данного интервью постарался наглядно продемонстрировать свою правоту. Он показал на экране гистологические срезы опухолей, полученные от нескольких больных РМЖ. Ни одна картинка не была похожа на другую.

В онкологии сейчас господствует представление о многофакторности природы возникновения неоплазм, в том числе — в молочной железе. Идея моноэтиологичности не в почете. Профессор Слэмон, кстати, подчеркивает значимость различных факторов в развитии РМЖ, но пытается выделить среди них главный и фоновые. Да, говорит он, в основе неоплазии лежит молекулярный сбой на генетическом уровне. Но на реализацию этого нарушения оказывают влияние образ жизни, вредные привычки, радиация.

КЛЮЧ К ЛЕЧЕНИЮ HER-НЕГАТИВНОГО РМЖ

Пациентки с экспрессией опухолью HER-2 составляют лишь около четверти от общего числа больных в онкомаммологии. Профессор Д. Слэмон посчитал своим долгом разработать таргетную терапию и для остальных случаев РМЖ, в подавляющем большинстве из которых мы имеем дело с формами заболевания, сочетающими гормональную позитивность с негативностью по HER-2. Ученый полагает, что опухолевый рост в таких случаях запускается главным образом посредством циклин-зависимой киназы (CDK) типов 4 и 6. Поэтому он стал одним из пионеров изучения препарата палбоциклиб (Ибранса), являющегося ингибитором CDK 4/6. В клиническом испытании PALOMA-1 была показана эффективность палбоциклиба, сравнимая с результатами предшествующих работ профессора по трастузумабу (Goodman A. The ASCO Post, 2014).

ИСТОКИ НЕПОВТОРИМОГО ПУТИ В НАУКЕ

В чем же тайна особого почерка работ одного из ведущих онкологов мира — профессора Денниса Слэмона? В его честности, прямолинейности и бескомпромиссности — качествах, унаследованных от отца-шахтера? В воодушевлении 1970–80-х, охватившем многих ученых после первых успехов медицинской генетики? Может быть, профессор прицельно изучал античную философию и стратегию? Наверное, сыграли свою роль все эти компоненты.

И это еще далеко не все. Как клиницист с большим стажем, Д. Слэмон призывает коллег чутко реагировать на индивидуальные жалобы больных, нюансы в их состоянии. Надо оставаться врачами, а не превращаться в менеджеров по назначению анализов и соблюдению протоколов.

ПРОФЕССОР Д. СЛЭМОН И РОССИЯ

Приятно осознавать, что профессор Д. Слэмон, будучи полководцем онкологического фронта, с большой симпатией относится к нашей стране. Он имеет опыт соавторства с исследователем из Уфы д.м.н. О.Н. Липатовым по 3-й фазе клинических испытаний палбоциклиба (Finn R.S. et al., N Engl J Med, 2016). Есть большие возможности для дальнейшего взаимовыгодного сотрудничества.

Подготовил **к.м.н. А.А. Пархоменко**

Медицинскую лженауку победят только объединенные усилия

Несмотря на развитие медицинской науки, до сих пор находятся пациенты, которые, по разным причинам не доверяя врачам, ищут помощи у всевозможных целителей. Обычно это заканчивается тем, что время, когда больному еще можно было бы помочь, теряется безвозвратно, и дело порой завершается судебным разбирательством. С Иваном Олеговичем Печереем, старшим партнером юридической группы «Ремез, Печерей и Юсуфов», специализирующейся на защите прав и интересов медицинских организаций, мы обсуждаем, как можно противостоять «адептам народной медицины».

Иван Олегович ПЕЧЕРЕЙ
Старший партнер юридической группы «Ремез, Печерей и Юсуфов»

— Какие юридические меры вы рекомендовали бы принять лечащему онкологу, если он понимает, что его пациент попал под влияние шарлатана, который вымогает большие деньги за обещанное исцеление от рака?

— Доктору надо провести настойчивую разъяснительную работу с пациентом, привести аргументы в пользу того, что «терапия», назначаемая ему другими лицами, является научно необоснованной и имеет сомнительный прогноз.

Врач должен указать и на то, что действия таких лиц очень напоминают «хищение чужого имущества или приобретение права на чужое имущество путем обмана или злоупотребления доверием». А это, согласно ст. 159 УК РФ, расценивается как мошенничество. Онкологу необходимо также убедить пациента обратиться в правоохранительные органы с соответствующим заявлением.

— А если целитель обещает вылечить бесплатно или за символическое вознаграждение? Как бы вы тут посоветовали поступить лечащему онкологу?

— Такое обычно бывает, когда пациент попадает к лицам, занимающимся так называемой народной медициной. Согласно ч. 1 ст. 50 Федерального закона от 21.11.2011 № 323- ФЗ, таковой являются методы оздоровления, утвердившиеся в народном опыте, в основе которых лежит использование знаний и практических навыков по оценке и восстановлению здоровья.

— Выходит, наши законы разрешают человеку без медицинского образования заниматься таким «лечением»?

— Да, но с одной важной оговоркой. В силу требований части 2 упомянутого мной закона право на занятие народной медициной имеет только гражданин, получивший разрешение от местного органа исполнительной власти в сфере охраны здоровья. Я посоветовал бы онкологу рассказать об этом своему пациенту и обязательно добавить, что статьей 6.2 КоАП РФ предусмотрена административная ответственность за незаконное занятие народной медициной.

И еще напоминаю онкологам о приказе Минздрава (17.05.2012 № 565н), согласно которому любая медицинская организация обязана немедленно сообщить в полицию о каждом обращении пациентов к врачам этого ЛПУ в случаях, если есть признаки причинения вреда больному в результате чьих-то противоправных действий. К таким противоправным действиям можно, на мой взгляд, отнести и навязывание пациентам третьими лицами лженаучных методов лечения. Следовательно, онколог не только может, но и, я убежден, должен самостоятельно информировать полицию о таких случаях.

— Эффективен ли, на ваш взгляд, сложившийся сегодня юридический механизм защиты наших онкологических пациентов от шарлатанов и мошенников?

— К сожалению, придется вас поправить. Как такового специального юридического механизма защиты наших пациентов от лжеврачей еще не существует. И такая проблема стоит очень остро не только в России, но и во всех цивилизованных странах. Онкологический пациент остается если не целиком беззащитным, то очень уязвимым в силу наличия у него смертельно опасного заболевания и желания избавиться от него любым способом, а также отсутствия у этого человека специальных знаний. К тому же в СМИ не только не хватает социальной «антирекламы» медицинской лженауки, но есть немало телеканалов, газет, сайтов, где шарлатанство, как говорится, звучит во весь голос. Этим и пользуются нечестные люди. Однако обвинить их в мошенничестве очень трудно ввиду практического отсутствия правового регулирования в данном случае.

— Какие законы, по вашему мнению, следовало бы принять, чтобы подобных случаев становилось как можно меньше и псевдоврачи получали заслуженное наказание?

— Во-первых, надо ужесточить юридическое регулирование занятия народной медициной, а также поставить расследование правоохранительными органами случаев обращений обманутых пациентов на особый контроль.

Во-вторых, необходимо ввести обязательное предупреждение пациентов с наиболее опасными и трудноизлечимыми патологиями, где рак я поставил бы на первое место, о том, что обращение к лицам, использующим альтернативное лечение, в лучшем случае не поможет, а в худшем усугубит прогрессирование болезни, а также лишит такого больного возможности подать обоснованную претензию на его лечение непосредственно в медицинской организации. Ведь врачи не могут по определению нести ответственность за лечение, осуществляемое третьими лицами.

В-третьих, следует конкретизировать уже упомянутый мной приказ Минздрава от 17.05.2012 № 565н. В нем следует специальной нормой обязать врачей немедленно информировать полицию о фактах мошенничества со стороны третьих лиц, предлагающих пациентам альтернативные лженаучные методы лечения за большое денежное вознаграждение. Но подчеркну, что даже самые решительные правоохранительные органы, действующие на основе самых совершенных законов, не одолеют медицинскую псевдонауку, если к этой борьбе не подключатся Минздрав, СМИ, профессиональные сообщества врачей и пациентов, как, например, это произошло в Испании.

— А можно поподробнее?

— Испанская газета El País опубликовала описания двух клинических случаев, предоставленные национальной ассоциацией по защите пациентов от псевдонаучной терапии. Юноша 21 года скончался от лейкемии после того, как отверг химиотерапию в пользу «лечения» витаминами, проведенного натуропатом. У другой пациентки в молочной железе нашли уплотнение. Онколог порекомендовал удалить его хирургически. Но женщина решила получить консультацию у еще одного специалиста — сертифицированного гинеколога. Тот заверил ее, что вылечит болезнь гомеопатией, и женщина поверила. Она умерла через два года по причине бурного метастазирования опухоли.

Эти и множество других бессмысленных смертей пациентов вызвали гнев и возмущение испанских врачей. Около 400 ученых-медиков и клиницистов написали открытое письмо правительству, и их слова были услышаны. На основе единой общенациональной программы, принятой министерствами здравоохранения, науки и образования, правительство ужесточило меры против альтернативной медицины. В СМИ стало больше публикаций, разоблачающих псевдомедицинские методы. Медработники в этой области, прежде всего гомеопаты, начали изгоняться из лицензированных медицинских учреждений, а в медвузах закрывается обучение по альтернативным специальностям. Очень хотелось бы, чтобы и в нашей стране борьба с медицинской лженаукой велась единым фронтом. Убежден, что в этом случае ей будет нанесен сокрушительный удар и будут спасены жизни тысяч россиян.

факты

Более трети американцев (39 %) верят в то, что рак можно вылечить с помощью альтернативных способов, таких как гомеопатия, диета, фитотерапия и др., не прибегая к официальной медицине. Таковы результаты социологического исследования, проведенного летом 2018 года Американским обществом клинической онкологии (ASCO). В опросе приняли участие 4887 американцев старше 18 лет. Среди респондентов был 1001 человек, который страдает раком или болел им в прошлом.

«Результаты нашего опроса буквально шокировали онкологов, — сообщил руководитель этого исследования Скайлер Джонсон, доктор медицинских наук, сотрудник Йельского онкологического центра (США). — Правда, я надеюсь, что в реальной жизни часть людей, которые в нашем опросе на словах поддержали медицинскую лженауку, все же предпочтут ей методы доказательной медицины, если дело дойдет до реальной встречи с онкологическим заболеванием».

В другом исследовании С. Джонсона и его коллег (2017 г.) ретроспективно было установлено, что в результате отказа от методов доказательной онкологии в пользу псевдонаучных методов лечения риск смерти от ряда опухолевых заболеваний повышается в среднем в 2,5 раза. Среди исследованных патологий наивысшие показатели риска (в 6 и 4,5 раза соответственно) были зафиксированы для опухолей молочной железы и колоректального рака.

«Целителей» привлекли к ответу

В российской судебной практике также есть уголовные дела, связанные с обещаниями излечить тяжелобольных людей методами нетрадиционной медицины, а иногда и парапсихологией и экстрасенсорикой. Нередко люди в тяжелых обстоятельствах поддаются на обещания чудесным образом избавить их от страданий.

ЦЕЛИТЕЛИ НА «ГОРЯЧЕЙ ЛИНИИ»

В 2016 году в апелляционной инстанции рассматривалось дело по мошенничеству, совершенному организованной группой. Осужденные организовали колл-центр, специалисты которого часто мелькали по телевизору, обещая исцелить страдающих.

Одной из пострадавших стала женщина, решившая вылечить свою маму от онкологического заболевания. Она перевела более полумиллиона рублей на счета целителей, которые пообещали гарантированно решить ее проблему. Однако, как указано в апелляционном определении, положительных эффектов от манипуляций, которые должны были бы способствовать излечению, не произошло.

Члены организованной группы, которых осудили не только по данному эпизоду, получили основное наказание в виде лишения свободы на срок от 2 до 4,5 лет.

ЛЕЧИЛИ СКОЛИОЗ ОТВАРОМ ИЗ ТРАВ

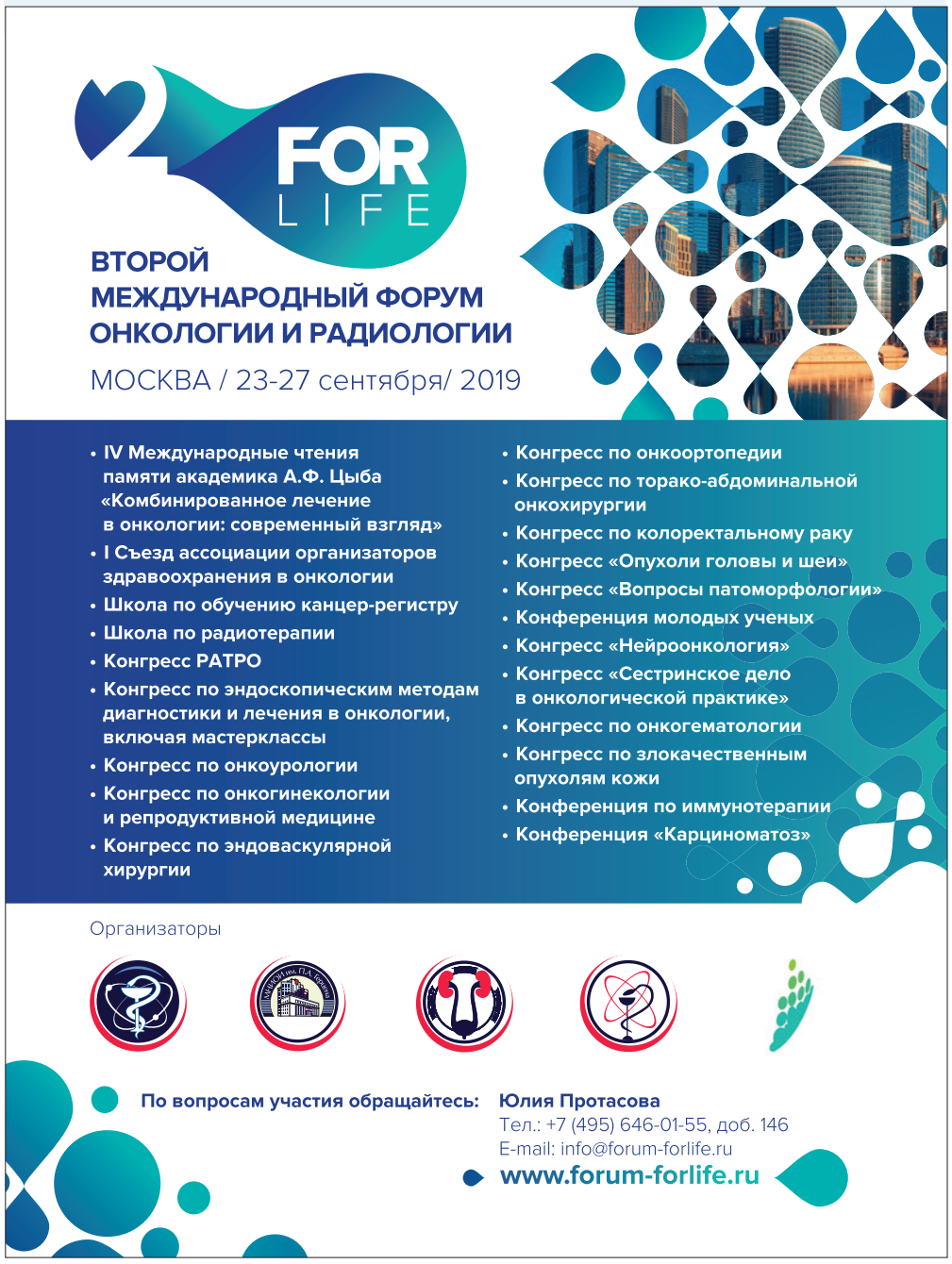
На удочку мошенников попалась женщина, которая желала вылечить сколиоз у своего сына. Заболевание протекало сложно, требовало операции.

Отчаявшаяся мать обратилась по объявлению в газете к народной целительнице, имевшей ряд сертификатов о присвоении ей такой квалификации. Та пообещала помощь. Впоследствии целительница давала матери читать молитвы, приносила ей святую воду для сына, варила отвары из целебных трав; также говорила о том, что нужно изготовить талисман.

Каждую новую встречу целительница сообщала, что у заболевания сына потерпевшей есть другие причины. И предлагала их устранить, требуя разные суммы денежных средств. При этом, сообщала целительница, если не дать ей денег, то излечения не произойдет, состояние резко ухудшится. Переживая за здоровье своего ребенка, потерпевшая оплачивала все действия целительницы.

Тем не менее какая-либо фактическая помощь сыну не была оказана.

Потерпевшая была одной из пострадавших от целительницы. После рассмотрения дела судом «целительнице» было назначено наказание по ст. 159 УК РФ (мошенничество) в виде лишения свободы на срок 2 года 1 месяц.



Профилактическая мастэктомия – не для всех

В настоящий момент большинством экспертов признано, что при раке одной молочной железы (РМЖ) без наличия генетических факторов риска профилактическая контрлатеральная мастэктомия (ПКЛМ) обычно не приводит к снижению смертности.

Еще в 2016 г. Американское общество хирургов-маммологов (ASBrS) пришло к консенсусу: врачам следует отговаривать пациенток без факторов риска от выполнения ПКЛМ. Тем не менее в Соединенных Штатах отмечается тенденция к увеличению числа таких операций во всех возрастных группах и при всех стадиях РМЖ. Многие пациентки настоятельно требуют удалить вторую молочную железу, так как переоценивают как вероятность возникновения контрлатерального рака, так и его негативные последствия.

Безусловно, прибавил популярности ПКЛМ широко обсуждавшийся случай Анджелины Джоли, которой в 2013 г. профилактически (без данных о наличии опухоли) были удалены обе молочные железы. Однако обычные пациентки, настаивающие на проведении им ПКЛМ, не учитывают тот факт, что удаление желез у Джоли было обусловлено наличием мутации в гене BRCA и семейным анамнезом, что свидетельствовало о повышении риска развития РМЖ у нее до 80 %. Таким образом актриса избавилась от высокого риска развития РМЖ до возникновения опухолей, а соответственно, и от вероятности появления отдаленных метастазов.

В случае же, когда речь идет об удалении контрлатеральной молочной железы у женщины, уже имеющей диагноз рака и получившей радикальное лечение по этому поводу, ситуация выглядит совсем иначе. Во-первых, уже развившийся рак, несмотря на проведенное лечение, может в последующем рецидивировать (и тогда прогноз будет определяться течением рецидива, а не риском развития второй первичной опухоли в другой железе). Во-вторых, без наличия предрасполагающих к развитию опухолей мутаций вероятность появления второй первичной опухоли в другой железе будет несопоставимо ниже, чему у А. Джоли. Таким образом, при решении вопроса о ПКЛМ у женщин со спонтанным раком одной из желез речь идет о совершенно другой ситуации, требующей других подходов к принятию решений.

На ежегодной встрече ASBrS в мае 2018 г. (г. Орландо, штат Флорида, США) Todd Tuttle в своей презентации на тему ПКЛМ подчеркнул, что эта операция оправданна лишь в тех случаях, когда вероятность рака контрлатеральной молочной железы превышает риск отдаленных метастазов.

По данным метаанализа 88 исследований, включивших более 62 000 больных (Pan H. et al., New England Journal of Medicine, 2017), вероятность возникновения отдаленных метастазов спустя 5 лет составила 6 % при стадии T1N0 гормон-позитивного РМЖ, а спустя 10 лет — 11 %. Соответствующие показатели были гораздо выше при вовлечении в процесс регионарных лимфатических узлов.

T. Tuttle представил данные анализа 11 000 пациенток, которые лечились в 70-е, 80-е и 90-е гг. XX в. Общий риск возникновения метахронного рака молочной железы у них составил 45 % за 10 лет. Интересно, что с 1985 г. этот параметр стал снижаться и в XXI веке находится на уровне 1 % за 5 лет, что ниже показателей отдаленного метастазирования.

А вот у носительниц генов BRCA1 и BRCA2 частота возникновения рака контрлатеральной молочной железы достигает 30 % за 10 лет (именно к таким носительницам относится А. Джоли). Имеются похожие данные и для мутаций PTEN, CHEK2, а также для случаев, когда перечисленных мутаций нет, но семейный анамнез отягощен, особенно если родственница первого порядка имеет двусторонний рак молочных желез.

Таким образом, ПКЛМ следует рекомендовать больным из групп риска. Остальным нужно разъяснять, что в подобной операции нет необходимости, хотя многие пациентки склонны упорно придерживаться противоположной позиции.

Подготовил **к.м.н. А.А. Пархоменко**

Современные возможности цитологического метода в онкологической практике

Цитологическое исследование — признанный полноценный метод морфологической верификации патологического процесса. Он позволяет установить диагноз при самых различных заболеваниях — от инфекционных поражений до злокачественных опухолей — на первичном этапе обследования пациента, до начала какого-либо лечения. В качестве отдельной медицинской специальности официально признан в 1941 г. после работ Г. Папаниколау и Н. Траута. К чести нашей страны, разработка цитологического метода диагностики начата в 1938 г. в клинико-диагностической лаборатории Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена. В 1941 г. профессор Н. Н. Шиллер-Волкова на сессии института доложила о первых результатах по исследованию выделений из влагалища, мокроты и пунктатов. И хотя метод технически прост, быстр, сравнительно дешев и малотравматичен, в настоящее время в онкопатологии он недооценен и не используется в полном объеме.

Марина Владимировна САВОСТИКОВА
К.м.н., заведующая лабораторией онкоцитологии центра патоморфологии и молекулярно-генетической диагностики ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, вице-президент Российского общества онкопатологов, доцент кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики ФДПО ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ

Цитологическое заключение включает: определение гистогенеза новообразований, установление степени дифференцировки опухолевого процесса, уточнение степени распространенности опухоли (выявление метастазов), изучение фоновых изменений, определение некоторых факторов прогноза, возможность исследования бактериальной флоры, цитопатических эффектов вирусов, паразитов. Современное цитологическое заключение не только констатирует наличие злокачественного новообразования, но и указывает гистологический тип опухоли (рак, меланома, лимфома, саркома), степень ее дифференцировки согласно общепринятым международным классификациям (МКБ-О и ВОЗ). В настоящее время в цитоморфологии разработаны и приняты три цитологические классификации: классификация плоскоклеточных поражений шейки матки (Bethesda System, 2001), классификация опухолей щитовидной железы (Bethesda System, 2010) и классификация уринарной патологии (Парижская система, 2016). В них разработаны цитоморфологические критерии оценки различных патологических состояний, представленные в виде категорий, а также показана тактика врача-клинициста в зависимости от полученного заключения.

В развитии цитологии можно выделить три основных этапа: эксфолиативная, в основном гинекологическая цитопатология, аспирационная цитология, бурный расцвет которой начинается с 80-ми годами XX в. и связан с внедрением ультразвуковой диагностики, и современный этап развития, который определяется применением иммуноцитохимических и молекулярных методов исследования, а также автоматизированного скрининга в гинекологической цитологии.

По способу получения материала цитологию можно разделить на дооперационную (эксфолиативную, абразивную, аспирационную) и интраоперационную. Эксфолиативная включает в себя исследование мазков, соскобов, различных выделений и биологических жидкостей. Этот раздел цитологии отличается простотой техники получения большого количества клеток. При таком взятии материала клетки хорошо сохраняются и препараты легко интерпретировать. Абразивная цитология получает материал из определенного участка внутренних органов, в том числе исследуются субэпителиальные поражения с помощью фиброоптических инструментов. Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) в настоящее время позволяет получить материал практически из любого органа. Метод постоянно совершенствуется и дает оптимальные результаты, что делает его в плане диагностики высокоэффективным и экономичным.

> Цитологический метод применяется прежде всего как первичное, «долечебное» исследование, результаты его во многом определяют дальнейшую лечебную тактику, в связи с чем возникает необходимость в использовании дополнительных уточняющих исследований. Оценивая возможности цитологии, можно сказать, что есть еще перспективы ее развития в комбинации с другими дисциплинами и методиками.

ТИАБ для цитологического исследования впервые была использована Lucatelio в 1895 г. С момента первого использования ТИАБ для диагностики опухолей молочной железы Мартином и Элисом в 1930 г. наблюдался выраженный рост частоты применения данного метода. Однако в последние два десятилетия скрининговая маммография и развитие инновационных биопсийных устройств изменили практику применения этого метода. Первый опыт применения ТИАБ для оценки неопластических процессов печени опубликовал A. Lundquist в 1970 г. На сегодняшний день имеется большой интерес к цитологическому исследованию как малоинвазивному методу морфологического подтверждения диагноза, методу, способному предоставить дополнительную поддержку диагностическому поиску, особенно в тех случаях, когда разрешающая способность гистологического исследования оказывается недостаточной. Однако необходимо отметить, что ценность ТИАБ напрямую зависит от качества полученного образца и профессионализма врача, проводящего забор материала.

За последнее время развитие жидкостных технологий, предложенных в 90-е годы XX в., позволило поднять цитологическую диагностику на другой уровень. Впервые метод жидкостной цитологии был утвержден для использования в гинекологическом скрининге FDA США в 1996 г. для системы ThinPrep2000™ (Hologic Co., USA), а в 1999 году — для системы SurePath™ (TriPath, Becton Dickinson, USA). Параллельно метод стал применяться в цитологической диагностике опухолей. Жидкостная тонкослойная технология — это способ получения монослойных цитологических препаратов при переносе клеток из фиксирующего или транспортного раствора на стекло с использованием различных физических методов: центрифугирования, осаждения и/или фильтрации.

Результатом данной технологии являются высококачественные стандартизованные цитологические препараты. Это позволило усовершенствовать преаналитический этап работы — длительно хранить, транспортировать материал из отдаленных лабораторий в централизованные, создавать архив и получать тонкослойные цитологические препараты со стандартной областью просмотра.

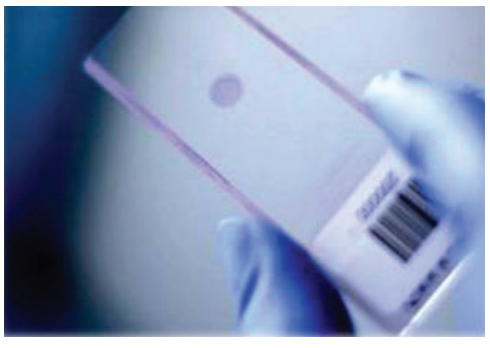


Рис. 1. Жидкостной цитопрепарат (Cytospin)

Жидкостная цитология (ЖЦ) может быть использована для исследования любого клеточного материала, является информативным методом скрининга заболеваний шейки матки, причем может применяться как в сочетании с традиционным способом, так и самостоятельно. Для диагностических исследований ЖЦ не заменяет традиционный метод, а дополняет его. В ряде работ проведено сравнение ЖЦ-препаратов с традиционными мазками и показано улучшение качества цитологической диагностики за счет снижения количества неинформативного материала. Отмечают большие преимущества таких препаратов: клетки располагаются в монослое, сохраняется их архитектоника, уменьшается фон, концентрация клеток в одном месте значительно экономит дорогие сыворотки, улучшается качество иммуноцитохимических (ИЦХ) результатов. Стабилизирующий раствор позволяет сохранить клеточную суспензию для дальнейших контрольных и повторных исследований. Появилась возможность исследования материала дополнительными методами, снижения количества нерепрезентативного материала, применения автоматизированного скрининга. Использование жидкостной цитологии особенно рекомендуется при выполнении ИЦХ-исследований.

Только морфологическое исследование вносит ясность и определяет окончательный план оперативного, лучевого и химиогормонального лечения или позволяет отказаться от него. Среди комплексных методов предоперационной диагностики цитологический метод занимает одно из ведущих мест. Результативность цитологической диагностики высока и составляет 69,4–97,3 %. При использовании традиционного цитологического исследования возникают непреодолимые трудности при установлении гистогенеза отдельных опухолей, определении источника метастазирования, трактовке первично-множественных поражений, определении степени распространенности опухолевого процесса. Так, определение гистологической формы опухолей при использовании только цитологического метода оказывается возможным только в 60–70 % случаев. Учитывая тот факт, что цитологический метод применяется прежде всего как первичное, «долечебное» диагностическое исследование, результаты его во многом определяют дальнейшую лечебную тактику, в связи с чем возникает необходимость в использовании дополнительных уточняющих методов. Незаменимой в таких случаях методикой является иммуноцитохимическое исследование.

Как известно, иммуногистохимия (ИГХ) — это один из методов окраски биологических объектов, изучаемых под микроскопом

на гистологических срезах. Он основан на высокоспецифической реакции «антиген — антитело» при изучении гистологических препаратов с целью идентификации и установления локализации в клетках разнообразных молекулярных структур и соединений: иммуноглобулинов, гормонов, ферментов, рецепторов поверхностных мембран, белков промежуточных филаментов. В качестве альтернативы методу ИГХ, когда нет возможности получить гистологический материал, может быть предложен метод определения экспрессии молекулярных маркеров на цитопрепаратах — иммуноцитохимический метод, валидизированный тысячами исследований как за рубежом, так и в нашей стране.

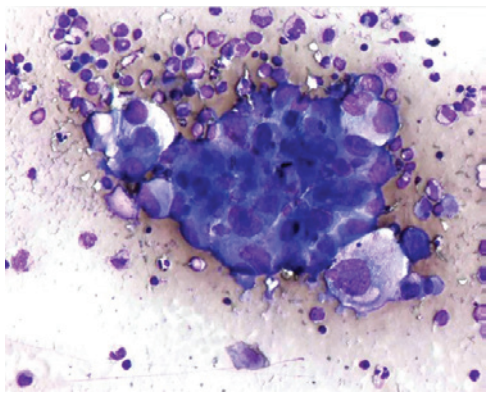


Рис. 2. Плевральный выпот. Комплекс клеток аденокарциномы (х400, окр. Лейшман)

Впервые в России ИЦХ активно стали использовать в онкологии в начале 2002 г. в МНИОИ им. П.А. Герцена, чему во многом способствовало внедрение в цитологию жидкостных технологий. Именно с этого момента ИЦХ-стала самостоятельным вспомогательным методом в цитологической диагностике опухолей. В 2010 г. вышел первый отечественный «Атлас цитологической и иммуноцитохимической диагностики опухолей» под редакцией Н.Н. Волченко и М.В. Савостиковой. Разнообразие МКАТ, используемых в ИЦХ-исследованиях тонкоигольных пунктатов, в каждом конкретном случае позволяет ответить на вопрос, имеет ли данная опухоль эпителиальное происхождение или является саркомой, меланомой, лимфомой. Применение ИЦХ-метода расширяет возможности морфологической диагностики при установлении гистогенеза различных опухолей, позволяя диагностировать рак, меланому и лимфому с точностью до 90,3, 100 и 87,5 % соответственно. В настоящее время ИЦХ-исследование высоко/низкомолекулярных цитокератинов и транскрипционных факторов позволяет определить органоспецифичность метастазов при невыявленном первичном очаге с точностью до 92 %. Степень распространения опухолевого процесса определяет стадию и тактику лечебных мероприятий. По данным литературы, ИЦХ-метод повышает выявление метастатических лимфатических узлов на 22–24 %. Сопоставление результатов экспрессии молекулярных маркеров при ИЦХ- и ИГХ-исследованиях проводилось рядом отечественных и зарубежных исследователей, и получена хорошая корреляция: совпадение результатов ИЦХ- и ИГХ-исследований составило от 61 до 92 %.

Цитологическое исследование — единственный метод диагностики злокачественной природы выпотов, достоверность его вариабельна и составляет от 60 до 96 %. Обнаружение раковых клеток в экссудатах на ранних этапах метастазирования опухоли является очень важной задачей, поскольку установление факта диссеминации опухолевого процесса до проявления клинических признаков заболевания позволяет выбрать оптимальную тактику лечения. Однако разнообразный

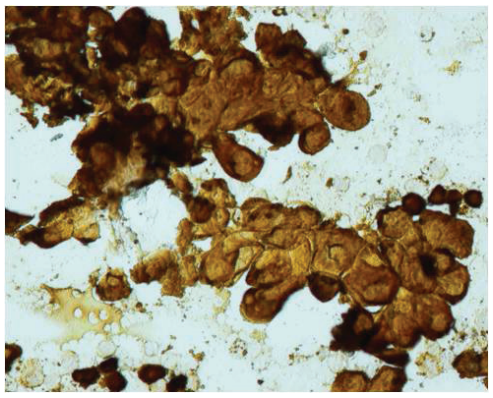


Рис. 3. Плевральный выпот. Положительная ИЦХ-реакция с МКАТ к цитокератину 7 в клетках аденокарциномы (цитоплазменная реакция)

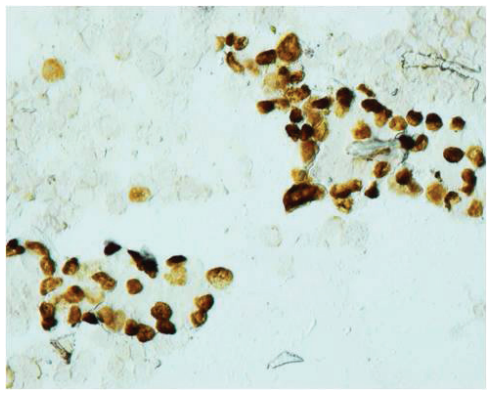


Рис. 4. Плевральный выпот. Положительная ИЦХ-реакция с МКАТ к TTF1 в клетках аденокарциномы (ядерная реакция)

клеточный состав экссудата — наличие клеток пролиферирующего мезотелия, лимфоидных и гистиоцитарно-макрофагальных элементов, лейкоцитов, а также опухолевых клеток, морфологически сходных с клетками мезотелия, — может являться причиной неуверенных заключений о характере выпота. Для разрешения спорных диагностических ситуаций чаще всего используются МКАТ к поверхностному эпителиальному антигену Ep-CAM (клон Ber-EP4). По данным отечественной литературы, ИЦХ-исследование с применением Ep-CAM на материале выпотных жидкостей позволяет повысить чувствительность и специфичность цитологической диагностики аденокарциномы до 99 %, в 3–7 % — избежать гипердиагностики опухолевого процесса. ИЦХ-исследование плевральных и перитонеальных выпотов в сложных диагностических случаях повышает результативность цитологического метода: чувствительность — с 62 до 93 % и специфичность — с 95 до 99 %. При невыявленном первичном опухолевом очаге сочетание цитологического и ИЦХ-исследований с использованием широкой панели МКАТ в 93 % случаев устанавливает локализацию опухоли при метастазе в серозные полости.

Хотелось бы привести один рядовой клинический случай: в июле 2016 г. к нам обратился мужчина 49 лет. Он принес свой плевральный выпот в объеме 500 мл со словами: «Поставьте мне лимфому». Как мы далее узнали, мужчина обследовался в течение двух месяцев, ему были сделаны МРТ, УЗИ, КТ, клинический и биохимический анализы крови. Были выявлены множественные поражения лимфатических узлов средостения, костного мозга, легких и поставлен диагноз «лимфома». Морфологическая верификация не проводилась. В тот же день было проведено цитоморфологическое и иммуноцитохимическое исследование плеврального выпота с использованием жидкостной цитологии (рис. 1). При анализе цитопрепаратов выпота были выявлены комплексы клеток аденокарциномы (рис. 2), а положительная реакция с МКАТ к цитокератину 7 и TTF1 (рис. 3, 4) показала, что это первичная аденокарцинома легкого. Таким образом, в течение одного рабочего дня был поставлен морфологический диагноз.

Одной из разновидностей иммуноцитохимических методов исследования является флуоресцентная иммуноцитохимия (ФИЦХ). Согласно данным литературы, возможности ФИЦХ в дифференциальной диагностике злокачественных новообразований имеют единичные упоминания, в первую очередь связанные с экспресс-диагностикой метастатических выпотов и смывов с серозных оболочек во время оперативного вмешательства, так как метод не требует больших временных затрат и обладает доказанной эффективностью. По нашим собственным данным, интраоперационное применение ФИЦХ с Ep-CAM (Ber-EP4) повышает чувствительность и специфичность цитологического метода при исследовании выпотов и смывов на предмет «рак/не рак» до 100 %. Сегодня отечественными учеными из Нижнего Новгорода разработана тест-система для проведения флуоресцентной иммуноцитохимии на биочипах, позволяющая провести дифференциальную диагностику «рак/не рак» в первичном звене медицинских учреждений (рис. 5, 6). Биочип является высокотехнологичным изделием медицинского назначения, ориентированным на решение различных клинических задач.

В ряде случаев применение ИЦХ-исследований устраняет необходимость использования некоторых инвазивных и дорогостоящих диагностических мероприятий, таких как открытая биопсия, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и др.

Рис. 5. Медицинское изделие «Биочип»

Интраоперационная цитологическая диагностика — одно из основных направлений цитологического метода исследования. Во время операции с использованием цитологического метода уточняется характер патологического процесса, степень распространенности с выявлением метастазов в лимфатические узлы, печень и другие органы, производится контроль радикальности выполненной операции с исследованием краев резекции. Сочетание цитологического и гистологического интраоперационных исследований снижает вероятность ошибки и улучшает точность диагностики.

В литературе представлены многочисленные зарубежные работы, посвященные цитологическому исследованию материала клеточных блоков (cell block). L.P. H. Bahrenberg в 1896 г. впервые применил технику заливки осадка в парафин и изучил его в срезах. F.S. Mandelbaum в 1917 г. опубликовал результаты своих исследований жидкостей из серозных полостей с использованием парафиновых блоков. Существует множество методик приготовления клеточных блоков: клеточный блок AgarCyto (Olson et al., 1986 г.; Kong et al., 1990 г.), набор Shandon Cytoblock, клеточный блок на основе желатина, автоматизированная система Cellient (Hologic, США). На сегодняшний день применение клеточных блоков — это обычная процедура в цитопатологии, имеющая большое значение как дополнение к традиционному цитологическому исследованию выпотных жидкостей, позволяющая не только архивировать клеточный материал, но и проводить проспективные и ретроспективные морфологические, иммуноцитохимические и цитогенетические исследования на недоступном патологу материале. В отечественной литературе в 2013 г. впервые была представлена работа Н.Н. Волченко и соавт. с данными о применении клеточных блоков из осадков серозных экссудатов и соскобов с опухолей молочной железы.

Одним из путей совершенствования цитологического метода исследования является применение морфометрии, что позволяет получать объективные количественные параметры. Например, при обработке на компьютере выделены наиболее информативные морфометрические признаки, относящиеся к параметрам ядра, с использованием основных диагностических морфометрических признаков: площади, периметра, оптической плотности, коэффициента поляризации ядер, числа ядрышек, их площади и периметра. Разработаны объективные морфометрические признаки различных степеней дисплазии при дисгормонально-гиперпластических процессах молочной железы, шейки матки, что уменьшило долю субъективизма в определении различных степеней дисплазии. Развиваются новые методы микроскопии: фазово-контрастная, флюоресцентная, конфокальная и т. д.

Создание компьютерных программ обучения, развитие метода телеконсультации предъявляют новые требования и способствуют развитию и совершенствованию цитологической диагностики. Стремительное развитие информационных и интернет-технологий позволяет нам ставить перед собой более масштабные задачи. В процессе решения этих задач появились сканирующие цифровые микроскопы и сканирующие системы.

Телемедицина — метод оказания своевременной квалифицированной помощи там, где время, качество, расстояние являются критическими факторами. По данным литературы, точность телецитологических заключений в диагностике онкопатологии достигает 95 %.

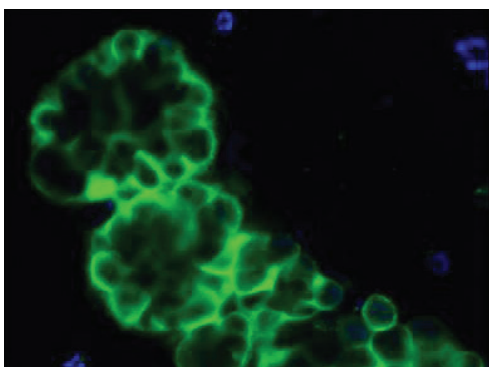


Рис. 6. Асцит. Положительная ФИЦХ-реакция с МКАТ Ep-CAM (Ber-EP4) – FITC в метастатических клетках рака яичников на биочипе

В медицинских кругах XX столетие названо веком цитопатологии. Оценивая возможности цитологического метода, можно сказать, что есть еще перспективы его развития в комбинации с другими дисциплинами и методами. К сожалению, высокий уровень цитологической диагностики пока остается прерогативой ведущих онкологических учреждений (МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Москва; ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ, г. Москва; ФГБУ РНЦРР Минздрава России, г. Москва; МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск). Сегодня мы прилагаем все усилия для изменения этой ситуации и повышения уровня цитоморфологической диагностики по всей стране: проводим обучающие школы, семинары, конференции.

Модификация лечения РМЖ на основе патоморфоза

Последний San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), который проходил в конце 2018 года, принес ошеломляющие новости: TDM-1 вполовину снижает риск рецидива у больных HER-2-положительным РМЖ, у которых после неоадъювантной трастузумаб-содержащей терапии сохраняется резидуальная опухоль (исследование KATHERINE). Это значит буквально следующее: патоморфоз перестал быть просто информацией о прогнозе, который мы не можем изменить, теперь это уже полноценный инструмент для выбора дальнейшей тактики лечения.

ПАТОМОРФОЗ И ПРОГНОЗ

О том, что полный патоморфологический ответ (или полный патоморфоз, pCR), то есть отсутствие признаков жизнеспособной опухоли после завершения неоадъювантной химиотерапии, является независимым фактором прогноза безрецидивной (БВ) и общей выживаемости (ОВ) при агрессивных подтипах (трижды негативный, HER-2-позитивный) РМЖ, известно давно. В частности, еще раз об этом напомнили результаты самого крупного метаанализа, представленные на том же симпозиуме в Сан-Антонио.

Исследователи из Harvard Medical School проанализировали результаты 52 исследований — почти 28 тысяч случаев РМЖ из базы данных PubMed. Медиана наблюдения для БВ составила 48 месяцев, для ОВ — 49,9 месяцев. В метаанализе было показано, что pCR в первичной опухоли и лимфоузлах снижает относительный риск рецидива почти на 70 % при комбинированном анализе вне зависимости от подтипа, а при тройном негативном раке снижение риска еще больше — на 82 %. Почти 94 % больных, у которых был достигнут полный патоморфоз, были живы через пять лет после лечения — по сравнению с 75 % тех, у кого наблюдался менее выраженный патоморфологический ответ опухоли на терапию.

Кстати, в этом же метаанализе было показано, что больным, достигшим полного патоморфологического ответа, адъювантная химиотерапия не дает никаких преимуществ: БВ составляет 86 % против 88 % в группе адъюванта и контроля соответственно. И здесь вроде бы все понятно. А что дает адъювантная химиотерапия больным, у которых нет патоморфоза?

РЕЗИДУАЛЬНАЯ ОПУХОЛЬ И КАПЕЦИТАБИН

В 2017 году были опубликованы результаты исследования CREATE-X, в котором приняли участие 910 больных HER-2-отрицательным РМЖ с резидуальной опухолью после неоадъювантной химиотерапии на основе антрациклинов и таксанов. Все пациенты получали стандартное адъювантное лечение — лучевую и гормональную терапию по показаниям. Кроме того, экспериментальная группа (рандомизация 1:1) еще получала капецитабин 1250 мг/м^2 дважды в день с 1-го по 14-й дни каждые 3 недели в течение полугода.

Результаты промежуточного анализа достигли конечных точек — БВ и ОВ, а потому исследование было завершено преждевременно. После 5 лет наблюдения в группе капецитабина БВ составила 74 %, в группе контроля — 67,6 % (P=0,01). То же было справедливо и для 5-летней ОВ: она составила 89 % и 83,6 % соответственно (P=0,01). Среди больных тройным негативным РМЖ различия между этими двумя группами были еще больше: БВ составила 69,8 % в группе капецитабина, 56,1 % в группе контроля (отношение рисков (ОР) — 0,58). ОВ составила 78,8 % и 70,3 % соответственно (ОР — 0,52).

Однако успех японских ученых пока не удалось повторить европейским и американским исследователям, что, возможно, связано с особенностями метаболизма фторпиримидинов у представителей азиатской популяции (они составляли контингент больных в исследовании CREATE-X). В связи с этим результаты CREATE-X воспринимаются «со сдержанным оптимизмом», и далеко не все готовы экстраполировать их на лечение больных европеоидной расы. Об этом в определенном смысле еще раз напомнил и симпозиум в Сан-Антонио: по данным исследования 3-й фазы GEICAM/CIBOMA, капецитабин в качестве адъювантной терапии у больных, получивших ранее неоадъювантное лечение с включением антрациклинов +/- таксанов, правда назначаемый вне зависимости от достигнутого патоморфоза, не влияет на БВ и ОВ у больных ранним тройным негативным РМЖ.

В исследовании приняли участие почти 876 больных. Они были рандомизированы 1:1 в две группы. Экспериментальная группа получала после операции капецитабин 1000 мг/м^2 дважды в день 1–14-й дни каждые 3 недели в течение 8 циклов. Стратификацию проводили на основе режима неоадъювантной химиотерапии (со включением таксанов или без него), количества вовлеченных лимфоузлов, экспрессии цитокератинов 5/6 и статуса EGFR.

Медиана наблюдения составила 7,3 года. Уровень 5-летней БВ составил 80 % и 77 % в группах капецитабина и наблюдения, различия не достигли статистической значимости. Похожие результаты получились и в отношении ОВ (ОР — 0,92; P=0,6228). Впрочем, по данным подгруппового анализа риск прогрессирования или смерти у больных с небазальным фенотипом почти вдвое снизился в группе капецитабина. «Эти данные следует интерпретировать с большой осторожностью, — говорит один из авторов исследования профессор Miguel Martín из Universidad Complutense (Мадрид, Испания). — Различия не достигли статистической значимости для БВ (P = 0,0694), но были значимыми в отношении ОВ (P = 0,0052)».

Авторы исследования не стремятся к однозначным выводам. «Мы отметили незначительный тренд в пользу капецитабина, однако в нашем исследовании было недостаточно много больных для того, чтобы выявить небольшие, но клинически значимые различия, — говорит профессор Miguel Martín из Universidad Complutense in Madrid (Испания). — Одной из причин, по которым наши результаты не совпадают с результатами CREATE-X, можно назвать различия в популяции больных: у наших пациентов риск рецидива был гораздо ниже». Иными словами, профессор дал понять, что он не исключает возможность профилактического назначения капецитабина больным тройным негативным РМЖ, у которых нет патоморфоза.

KATHERINE МЕНЯЕТ СТАНДАРТЫ

Пожалуй, это все, что до не так давно было известно о возможности изменить прогноз больных с наличием резидуальной опухоли, и до недавнего времени патоморфоз все же воспринимался лишь как прогностический фактор (мы знаем, что при отсутствии полного патоморфоза прогноз хуже, но повлиять на это не можем). Все изменили результаты исследования KATHERINE.

TDM-1 — адо-трастузумаб эмтазин — конъюгированный лекарственный препарат на основе трастузумаба и цитотоксического агента эмтазина. В настоящий момент он одобрен для применения при метастатическом HER-2-положительном РМЖ у больных, ранее получавших трастузумаб-содержащую терапию.

В исследовании 3-й фазы KATHERINE приняли участие 1486 больных HER-2-положительным РМЖ, которые после 6 курсов неоадъювантной трастузумаб-содержащей терапии не достигли полного патоморфологического ответа. Пациенты (рандомизация 1:1) получали либо стандартную адъювантную терапию трастузумабом длительностью до года суммарно с учетом предоперационной терапии (n=743), либо T-DM1 в дозе 3,6 мг/кг внутривенно каждые 3 недели (n=743) до 14 циклов. При наличии показаний пациентки также получали лучевую и гормональную терапию. У 72,3 % больных был гормонозависимый вариант РМЖ, 76,9 % получали неоадъювантную химиотерапию на основе антрациклинов, 19,5 % больных также получали пертузумаб.

На момент промежуточного анализа медиана наблюдения составила 41,4 мес. в группе T-DM1 и 40,9 мес. в группе трастузумаба. За это время инвазивные рецидивы РМЖ были зарегистрированы у 91 пациентки в группе T-DM1 (12,2 %) и у 165 больных в группе трастузумаба (22,2 %). Ожидаемая 3-летняя БВ составила 88,3 % и 77,0 % соответственно (ОР — 0,50; P<0,001). Отдаленные метастазы как первый признак рецидива РМЖ встречались у 10,5 % больных в группе T-DM1 и у 15,9 % больных в группе трастузумаба. Нежелательные явления чаще встречались в группе T-DM1, все они соответствовали профилю безопасности данного препарата.

> Исследование KATHERINE показало, что неоадъювантная терапия может помочь выявить больных с более высоким риском рецидива на основании отсутствия оптимального (патоморфологического) ответа, и, самое главное, доказало, что такие пациенты выигрывают от от замены трастузумаба на T-ДМ1 в адъювантном режиме».
>
> Charles E. Geyer

«Мы выяснили, что T-DM1 снижает риск развития инвазивного рецидива РМЖ или смерти почти вполовину, — говорит ведущий автор исследования профессор Charles E. Geyer из Virginia Commonwealth University School of Medicine. — Абсолютное увеличение 3-летней БВ составило 11,3 %. В целом мы имеем право думать, что эти данные поменяют клиническую практику. Исследование KATHERINE показало, что неоадъювантная химиотерапия может помочь выявить больных с более высоким риском рецидива на основании отсутствия оптимального (патоморфологического — прим. ред.) ответа, и самое главное, доказало, что такие пациенты выигрывают от замены трастузумаба на T-ДМ1 в адъювантном режиме».

Очевидно, что тональность этих заявлений однозначно свидетельствует о важности полученных результатов (для сравнения: после опубликования результатов азиатского исследования с капецитабином CREATE-X реакция была гораздо более сдержанной).

Иными словами, полученные результаты говорят о том, что в настоящее время ранний (первично операбельный) HER-2-положительный РМЖ требует назначения неоадъювантной терапии, так как информация, получаемая при исследовании опухоли после ее завершения, позволяет изменить тактику лечения и прогноз больных, не достигших полной патоморфологической ремиссии. Да, определенно — стандарты должны поменяться.

Подготовила **София Меньшикова**

Нужна ли онкобольным помощь психолога?

В конце прошлого года СМИ сообщили о грядущем сокращении единственного в столице отделения онкопсихологии при городской больнице им. Бахрушиных. Здесь принимают пациентов со всего города и они получают столь необходимую им помощь совершенно бесплатно. Встревоженные горожане разместили петицию на Change.org, которая набрала уже почти 130 тысяч голосов поддержки. Как выяснил корреспондент газеты «Онкология сегодня», юридически отделение попало под сокращение с 1 января 2019 года, однако судьба его по-прежнему находится в подвешенном состоянии. Тем временем администрация больницы отрицает информацию о прекращении работы отделения.

Как рассказали нам источники в отделении, за два месяца до нового года, в конце октября, все его сотрудники получили от администрации уведомления о прекращении работы с 1 января 2019 года в связи с сокращением. Это случилось после работы контрольно-ревизионной комиссии, выявившей низкую рентабельность оказываемых онкопациентам услуг.

1910 г.

2019 г.

Врачи стали предупреждать пациентов о том, что скоро не смогут больше их принимать. У многих терапия длится месяцами и даже годами, поэтому они оказались перед необходимостью срочно искать себе новых психологов, что в Москве не так-то просто. Нет, психологов в столице немало, но отделение — единственное, бесплатно оказывающее психотерапевтическую помощь на протяжении вот уже 24 лет. Причем на высоком уровне — с хорошими результатами, с использованием уникальной программы по арт-терапии. Здесь проходили лечение не только пациенты, страдающие онкологическими заболеваниями, но и их родственники, а также люди с различными психологическими проблемами. Тут не отказывали никому. При штате всего в три сотрудника (включая главу отделения — высокопрофессионального специалиста, сертифицированного врача-психиатра, психотерапевта, онкопсихолога Ольгу Чвилеву) оно принимало около 300 пациентов ежемесячно. Пациентов с тяжелыми нервно-психическими расстройствами: от острой реакции на стресс до суицидальных наклонностей и социальной дезадаптации.

«Это уникальное отделение на базе столичного здравоохранения, которое вело еще и серьезную научную работу. Тут, по сути, создана эталонная модель, на основе которой можно выстраивать систему психологической помощи онкопациентам по всей стране», — считает директор службы психологической помощи «Ясное утро» (АНО «Проект СО-действие») Ольга Гольдман.

ПРЕСС ОПТИМИЗАЦИИ

Ситуация вполне укладывается в концепцию оптимизации московского здравоохранения, затеянной несколько лет назад, которая, как подсчитали недавно аудиторы Контрольно-счетной палаты столицы, привела к существенному сокращению врачей и медперсонала в городе (если в 2014 году на 100 тыс. населения в Москве было 387 врачей и 728 медсестер, то в 2017 году — 353 врача и 579 медсестер). И все же она выглядит особенно странно на фоне того, что страна приняла программу развития онкологической помощи населению, на которую выделяется беспрецедентное финансирование, исчисляющееся миллиардами рублей в год.

Пациенты обескуражены. Именно они и подняли волну в прессе, написав открытую петицию, где потребовали сохранить уникальное медицинское начинание. Обращения в различные структуры написали руководители ряда благотворительных фондов. «В нашей стране слово “рак” часто ассоциируется со смертным приговором. Пациенты и их родные, услышав диагноз, впадают в отчаяние и депрессию, отказываются от лечения и делают много опасных шагов: от обращения к альтернативной медицине до попыток самоубийства. Лечение таких пациентов невозможно без участия психотерапевта, и именно по этой причине в каждой онкологической больнице в цивилизованных странах есть подобные отделения. В Москве же такое отделение единственное. Несмотря на его значимость и огромный объем оказываемой помощи, по согласованию с Департаментом здравоохранения Москвы это отделение ликвидируется. Основание — нет денег на финансирование, оплата его работы не входит в тарифы ОМС», — написали в петиции пациенты. Напомнив, что это уже вторая попытка департамента «прикрыть лавочку»: первый раз, несколько месяцев назад, отделение смогли отстоять те же пациенты. «Я лечилась в этой больнице. Сотрудники отделения психологической помощи буквально вытаскивают людей из депрессии. Его нельзя ликвидировать ни в коем случае!» — говорит пациентка Ирина Вагина.

В результате давления общественности Департамент здравоохранения был вынужден выступить с официальными разъяснениями, которые, впрочем, прозвучали весьма расплывчато. Назвав информацию о закрытии «не соответствующей действительности», его глава Алексей Хрипун отметил: «Речь не идет о прекращении оказания консультативной и лечебной психотерапевтической помощи онкобольным в больнице имени братьев Бахрушиных. Действительно, планируются некоторые структурные изменения, но они носят технический характер и никак не повлияют на процесс оказания медицинской помощи. Врачи, которые и ранее принимали пациентов, по-прежнему будут оказывать им помощь в полном объеме. Специалисты-психологи будут по-прежнему принимать как амбулаторных пациентов, так и пациентов стационара». При этом не разъясняется, на базе чего будет оказываться такая помощь и, главное, останется ли она бесплатной.

БЕС ПРОГРАММЫ

По горячим следам представитель главврача больницы им. Бахрушиных, который не представился, написал в «Фейсбуке» следующее: «Территориальной программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве оказание медицинской помощи врачами-психотерапевтами за счет средств обязательного медицинского страхования не предусмотрено. В связи с этим врачу-психотерапевту был предложен перевод на должность врача-психиатра стационара с возможным совместительством должности врача-психотерапевта, от которого она отказалась. Медицинские психологи продолжат работу в штате поликлинического отделения в прежнем режиме». Через некоторое время официальное объяснение главврача больницы Сергея Фирсова было вывешено на сайте больницы: «Учитывая потребность в оказании такого вида помощи и с целью дальнейшего ее расширения нами принято решение о формировании нового штатного расписания, в рамках которого предусмотрена работа этого психотерапевтического отделения не в составе поликлиники, а в общебольничном штате. Сотрудникам будет предложено занять должности в создаваемом структурном подразделении».

Однако наши источники сообщают, что пока ситуация остается неясной. Есть версии, что отделение могут преобразовать в отделение при стационаре, его могут сделать платным — вариантов много. «Вроде бы ходят разговоры, что нам будут предлагать новые должности. Оксана Викторовна Чвилева официально пока не уволена, она оформила больничный лист. Возможно, отделение перейдет в стационар, но это неправильно: такое лечение проводится длительно, а не только на время госпитализации человека, а врач должен иметь возможность выписывать препараты на постоянной основе, что возможно лишь в амбулаторном режиме», — говорят наши источники в больнице.

КТО ОПЛАТИТ СЧЕТ?

Корнем проблемы эксперты «Ясного утра» и Ассоциации онкопсихологов считают то, что онкопсихология в нашей стране не включена в тарифы ОМС. «ОМС базируется на стандартах, а в стандартах нет помощи онкопсихолога, — говорит Ольга Гольдман. — В Москве есть территориальная программа госгарантий, включающая финансирование терапии расстройств поведенческого спектра напрямую из бюджета. По этой статье можно финансировать лечение расстройств адаптации, депрессии — все, что требует медикаментозного сопровождения. Но все, что касается качества жизни пациента и временных расстройств, связанных с жизненной ситуацией, где может помочь психолог, который не является медиком, бесплатной медициной не покрывается. Поэтому такая сложная ситуация с отделением, где один врач-психотерапевт и два психолога. И хотя оно очень востребовано, нет четкого источника, из которого оно по закону должно финансироваться. Сейчас в московских больницах есть по 1–2 психолога, но у них нет даже кабинетов, и ценность их работы не видна. Нужны отделения со специалистами разного плана, мультидисциплинарные бригады для работы с тяжелыми пациентами, а на системном уровне у нас эта задача не решена. Психотерапевты в онкодиспансерах работают на птичьих правах».

«Что внесено, а что нет в тариф оказания онкологической медпомощи, должен разъяснить Фонд обязательного медицинского страхования, — рассказывает доктор медицинских наук, член Общественного совета при МЗ РФ Алексей Старченко. — В стандарте по онкозаболеваниям, на основании которого формируется программа госгарантий оказания медпомощи, приема психолога или онкопсихолога нет, хотя понятно, что эта работа необходима. Если ФФОМС даст пояснения, что в структуру тарифа может входить оплата работы онкопсихолога, проблем не будет. Например, есть социальная реабилитационная работа — услуга в стандарте, относящаяся к немедикаментозным методам профилактики. Я считаю, что онкопсихолог такую работу и ведет — и на этом основании фонд может разрешить включение в тариф затрат на онкопсихолога. Еще один путь — изменить стандарты».

Арина Петрова

Неиспользованные онкологические препараты: выбрасываем или нет?

Ирина Валерьевна БОРОВОВА
Основатель и президент ассоциации онкологических пациентов «Здравствуй!»

В США действует фармацевтическая компания, которая принимает лекарства, оставшиеся не использованными после лечения больных, и бесплатно передает пациентам, которые не могут сами их купить. Насколько возможно подобным путем обеспечивать лекарственными препаратами российских пациентов, мы попросили прокомментировать Ирину Валерьевну Боровову, руководителя ассоциации онкологических пациентов «Здравствуй!»

— Ирина Валерьевна, был бы для России полезен этот американский опыт снабжения онкобольных лекарствами, не использованными другими пациентами?

— Не уверена. Но перед тем, как обратиться к нашей стране, прокомментирую ситуацию в Америке. Мне рассказала о ней моя коллега из США, руководитель одной из организаций онкологических пациентов, страдающих раком молочной железы.

Такой трафик лекарственного обеспечения практикуется в США и в других штатах, не только в Теннесси. К тому же в стране действуют несколько сайтов, откуда больные могут узнать, какие лекарства доступны в настоящий момент. Но механизм имеет серьезное ограничение.

Через компанию Good Shepherd и подобные ей американцы передают друг другу только препараты, которые они закупили сами в рамках целиком проплаченного ими лечения. Но если лечение оплачивают страховые компании, то они сами «перенаправляют» такие лекарства. Например, передавая их для терапии онкологических пациентов с тем же диагнозом. И подчеркну, что весь этот трафик идет с обязательным участием клиник.

Они напрямик получают лекарства от фармкомпаний, сами хранят эти препараты. И если больной или его родственники жертвуют кому-то неиспользованное лекарство, то клиника получает письменное извещение об этом и сама пересылает лекарство врачу, который теперь будет его применять. На руки больным препараты не выдаются.

Если же говорить о европейских странах с наиболее развитыми и одновременно самыми гуманными и социально справедливыми в мире медицинами, как, например, в Германии, то там «американский трафик» не нужен. Каждый немец обязан иметь государственное обязательное медицинское страхование. В этот страховой пакет по немецким законам включается любой онкологический препарат, даже самый дорогой и только что зарегистрированный Европейской комиссией по лекарственным препаратам (EMA), если лечащий онколог решает, что такое лекарство необходимо пациенту. Правда, это становится возможным при поддержке госбюджета и фармкомпаний–производителей онкологических средств и после согласования со страховой компанией.

Итак, немецкие онкологические пациенты практически никогда не покупают противоопухолевые лекарства за свой счет. В Великобритании, Голландии, скандинавских странах, словом, у большинства «старых европейцев» аналогичная ситуация. Соответственно, никто даже не пытается открыть там фирмы, подобные Good Shepherd.

— Вернемся теперь к российским делам.

— Мне кажется, что у нас подобный бизнес не получил бы успешного развития, потому что большинство онкологических больных-россиян лечатся в государственной медицинской системе и лекарства принимают не дома, а в стационарах, в том числе и однодневных. Но в такие учреждения запрещено законом приносить свои препараты, чтобы врач их использовал в лечении. С другой стороны, государственная клиника не имеет права принять от больного, который лечится по линии ОМС, деньги на покупку лекарств, необходимых в рамках такого лечения, и самой закупить их в аптеке.

— В СМИ столько пишут о жалобах больных, которым приходится приносить в больницы купленные ими средства, хотя в стандартах по лечению их болезней эти препараты четко прописаны как льготные! Теперь оказывается, что закон закрывает этот путь, на который людей толкает само же государство...

— Я против нарушения законов, но в данной ситуации их несоблюдение пока остается наименьшим злом, с которыми вынуждены мириться и врачи, и медицинское руководство разных уровней. Медработники закрывают глаза на эти незаконные действия, но сегодня таков единственный вариант лекарственного лечения для многих тысяч российских пациентов, причем не только с онкологическими заболеваниями.

— Тогда этот закон надо отменить.

— Я бы первая была против этого. Данное нормативное правило действует во всех развитых странах, и оно вполне обоснованно. Если доктор назначает препарат, он несет всю ответственность за результаты лечения. Вот, например, такая ситуация. Пациент принес в клинику купленный им онкологический препарат из группы моноклональных антител, который требует особого температурного режима при хранении, и просит врача, чтобы тот назначил ему данное лекарство. Но как доктору проверить, верно ли хранилось лекарство, не потеряло ли эффективность после того, как однажды, например, целый день в доме этого пациента не работал холодильник?

Правильным способом решить эту проблему станет открытие специальных аптек, лучше государственного подчинения. В них пациенты могли бы покупать лекарства, прежде всего те, которые льготными не являются и потому в государственные стационары не поступают, но которые больничный врач решает назначить пациенту. Кроме того (но это, конечно, мера вынужденная и, надеюсь, временная), пациенты могли бы покупать здесь препараты, которыми наше государство обязалось их снабжать бесплатно, но пока обязательств не сдерживает. После оплаты препаратов больным аптеки бы сами пересылали эти средства в стационары. Пока этот вопрос Минздравом еще не рассматривается, но мы сейчас готовим обращение в министерство с предложением об открытии таких аптек.

И раз уж мы заговорили об использованных препаратах в России, в том числе онкологических, то здесь есть проблема поистине нелепая, очень досадная и несравненно более крупная, чем та, которую мы обсуждали. Например, в Петербурге, на складе центральной фармацевтической базы, откуда местные льготники получают лекарства, недавно нашли 156 тыс. упаковок просроченных препаратов на сумму более 300 млн руб. Там были и препараты, применяемые при лечении лейкоза, стоимостью от 25 тысяч рублей за упаковку.

Случилось же так потому, что у нас пока нет законов, регламентирующих передачу между регионами лекарств, оставшихся невостребованными во многих ситуациях, которые не всегда можно предвидеть и в которых нельзя обвинять врачей. На Общественном совете при Минздраве мы, то есть представители пациентских ассоциаций и общественных организаций онкологов, уже не раз поднимали этот вопрос. Надеемся, что однажды нас услышат.

— Итак, руководимая вами ассоциация «Здравствуй!» не планирует сама как-то помогать больным и их родственникам обмениваться неиспользованными лекарствами?

— Действительно, это «не наша тема». Правда, я знаю, что на нескольких крупных пациентских чатах люди обмениваются такими лекарствами. Например, сегодня видела объявление: «У меня умер папа, осталось несколько упаковок паклитаксела. Отдам, кому нужен, препарат бесплатно». Но я рекомендую членам нашей ассоциации с осторожностью использовать препараты, предлагаемые в таких соцсетях.

— Тогда в заключение нашего интервью не могли бы вы рассказать о той «теме» помощи пациентам, которая не просто является «вашей», но которая уникальна по сравнению с тем, что делают другие аналогичные организации?

— Действительно, помимо традиционных видов помощи онкологическим больным со стороны подобных нам организаций, куда входят юридическая и психологическая поддержка, содействие в получении лекарств, организация консультаций по типу «второе мнение эксперта» и так далее, у нас есть и оригинальный проект.

Мы получили президентский грант для создания телемедицинской платформы, на основе которой лечащий онколог сможет проводить мониторинг пациентов — в постстационарный период или, к примеру, амбулаторно принимающих противоопухолевые препараты. Сегодня все больше опухолей становятся хроническими заболеваниями. Для ведения же таких больных в развитых странах широко применяется телемедицина. В ноябре 2018 года мы уже создали и начали предлагать онкологическим пациентам платформу для телемедицинских консультаций и дистанционного ведения пациенток по раку молочной железы. В 2019 году мы планируем расширить применение платформы для ведения больных еще 8 онкологических нозологий.

Когда ты сам прошел тяжелое лечение, понимал, что можешь умереть, происходит переоценка ценностей, и жизнь становится каждодневным счастьем. Такая нелепость, как отсутствие лекарств, гарантированных тебе государством как бесплатные, может лишить человека жизни, и об этом я призываю помнить всех участников процесса лечения пациента — и врача, и чиновника. И потом, надо не забывать, что рак не щадит никого и завтра каждый может оказаться на месте пациента без лекарств.

Подготовил **к.м.н. А. Рылов**

справка

В штате Теннесси, как сообщает американский сайт medscape.com, уже три года успешно развивается необычная фармацевтическая компания Good Shepherd. Ее основал Фил Бейкер Фармдид. Эта некоммерческая компания, действующая при поддержке спонсоров, принимает у онкологических пациентов или клиник дорогостоящие препараты, оставшиеся неиспользованными, и бесплатно передает пациентам, которые не могут сами их купить.

Как сообщил Фил Фармдид, месячный курс лечения инновационными таргетными и иммуноонкологическими препаратами, зарегистрированными в последние годы, стоит в США свыше 30 тыс. долл. Более половины американцев не могут себе позволить такое лечение. В то же время в штате Теннесси достаточно много упаковок таких препаратов остаются неиспользованными — например, после смерти онкологического пациента или тогда, когда лекарство было закуплено для него, но оказалось неэффективным и лечение пришлось прервать. Только в первую неделю работы компании Good Shepherd в 2105 году было собрано лекарств на 100 тыс. долл.

Перед этим Фил Фармдид при поддержке общественных организаций онкологов и пациентов убедил законодателей штата Теннесси принять закон, благодаря которому такие пожертвования стали легитимными.

Рак щитовидной железы и ее доброкачественные заболевания

Рак щитовидной железы (РЩЖ) — сравнительно редкое злокачественное новообразование, на долю которого в среднем приходится лишь 3,1 % всех онкологических заболеваний, однако это самое частое среди эндокринных новообразований. С начала 1980-х во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости РЩЖ. Так, за последние 10 лет количество новых случаев увеличилось в 2,7 раза. При этом показатель заболеваемости в разных странах сильно варьируется: в государствах с высоким уровнем дохода число новых случаев РЩЖ в 4–5 раз выше, чем в странах с низким/средним уровнем дохода.

Наталья Ивановна ПОЛЬШИНА
Клинический ординатор
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

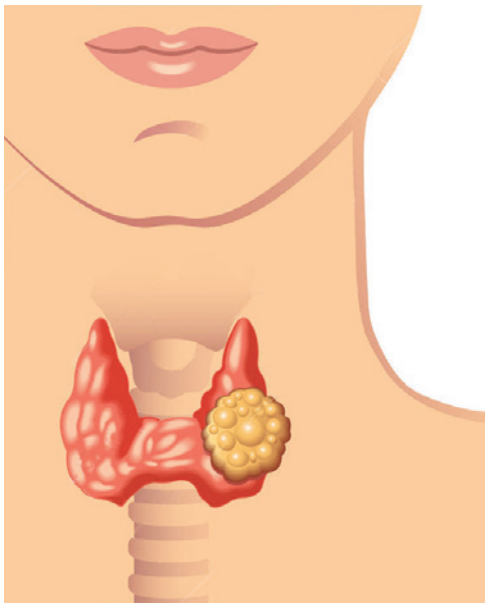
РОСТ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ — РЕЗУЛЬТАТ УЛУЧШЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ

В России с 2007 по 2017 год заболеваемость РЩЖ выросла в 1,3 раза (число новых случаев, выявляемых ежегодно, увеличилось с 8,9 тыс. до 11,4 тыс.). Это значимо меньше, чем в большинстве западных стран, но при этом важно понимать, что рост заболеваемости, особенно при таких в большинстве своем индолентных опухолях, как РЩЖ, может быть обусловлен просто более активным обследованием и выявлением клинически незначимых образований (опухолей, которые никогда на протяжении жизни больного не стали бы клинически значимыми, тем более — никогда не привели бы к смерти). В таком случае (увеличение выявляемости клинически незначимых, «несмертельных» опухолей) наблюдается нарастающий разрыв между заболеваемостью, которая начинает резко расти, и смертностью, которая остается на прежнем уровне или незначительно снижается. Что, собственно, и отмечается в отношении РЩЖ в развитых странах мира.

Также можно отметить, что более частое (чем за предыдущие периоды) выявление ранних стадий заболевания свидетельствует скорее об усовершенствовании диагностических технологий, в то время как нарастающая частота выявления распространенных форм рака может свидетельствовать об усилении воздействия этиологических факторов (или появлении новых). Однако, безусловно, у значительной части больных РЩЖ оказывается фатальным заболеванием, и поиск предотвратимых факторов риска развития опухоли для снижения заболеваемости и смертности является важной задачей.

справка

С 1968 года каждый житель Дании в обязательном порядке имеет страховую карточку. По ее уникальному номеру включают в национальные реестры: базу данных актов гражданского состояния, реестр пациентов, канцер-реестр. По базе данных актов гражданского состояния можно отследить резидентов Дании, информацию об их рождении/смерти и миграционном статусе. Датский национальный реестр пациентов содержит информацию о всех госпитализациях в непсихиатрические больницы с 1977 г., а с 1995 г. — и об амбулаторных визитах жителей. Канцер-регистр в Дании ведется с 1943 г., но обязательным включение данных в него стало только с 1987 г.



> В последние годы в развитых странах мира наблюдается нарастающий разрыв между заболеваемостью раком щитовидной железы, которая начинает резко расти, и смертностью, которая остается на прежнем уровне или незначительно снижается.

К непредотвратимым факторам риска РЩЖ относят женский пол, возраст, случаи семейного РЩЖ и ряд генетических наследственных синдромов (синдром множественных эндокринных неоплазий — для медуллярного РЩЖ, для иных форм РЩЖ — семейный аденоматозный полипоз, болезнь Коудена и некоторые другие). Также повышают риск ионизирующее излучение (терапевтическое облучение области шеи в анамнезе и/или воздействие при техногенных катастрофах) и диета с низким содержанием йода. К сожалению, роль функциональных заболеваний щитовидной железы в развитии рака до конца не ясна.

НЕДОБРОЕ ВЛИЯНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Многочисленные эпидемиологические исследования, оценивающие взаимосвязь между доброкачественными заболеваниями ЩЖ, ввиду ретроспективного дизайна, к сожалению, не могут претендовать на высокий уровень доказательности. Поэтому наше внимание привлекла работа группы ученых во главе с Henrik Toft Sorensen (2018) — национальное проспективное когортное исследование с длительным периодом наблюдения (doi: 10.1210/jc.2017-02599). Предметом анализа стала популяция пациентов из Датского национального реестра за последние 35 лет (с 1978 по 2013 г.), включающая свыше 8 млн человек. Из Датского национального реестра были выделены пациенты с впервые выявленными за период наблюдения диагнозами доброкачественных заболеваний ЩЖ: гипертиреоз, гипотиреоз, тиреоидит, зоб (узловой, диффузный или иной/неуточненный) или аденома ЩЖ. Более 75 % из них ожидаемо составили женщины. Наиболее частыми диагнозами оказались гипертиреоз (n = 85 169) и гипотиреоз (n = 63 143), при этом возраст постановки диагноза для этих заболеваний (57,3 и 58,9 года соответственно) оказался выше, чем для других доброкачественных заболеваний ЩЖ. Реже всего встречалась аденома ЩЖ (n = 6481). Затем выявленные пациенты были отслежены в канцер-регистре. По данным исследователей, риск развития рака ЩЖ был существенно выше при всех доброкачественных заболеваниях ЩЖ, кроме гипотиреоза, при этом выше у мужчин, чем у женщин (за исключением пациентов с диагнозом «тиреоидит»). Отчетливо прослеживается временная зависимость: большее число случаев рака было выявлено в первые годы после установления диагноза доброкачественного заболевания ЩЖ, что не исключает вклада диагностических ошибок в этот показатель. Тем не менее и спустя 10 лет после выявления доброкачественного заболевания ЩЖ сохраняется достоверное повышение риска заболеть раком: при гипертиреозе — в 2 раза, при зобе или аденоме — в 4 и 6 раз соответственно. Тиреоидит также ассоциирован с увеличением риска РЩЖ с поправкой на малое количество случаев в когорте. А вот гипотиреоз — единственное из исследованных заболеваний, при котором уже через 5 лет с момента установления диагноза риск развития высокодифференцированного РЩЖ не был повышен.

По словам авторов, это наблюдение хоть и соответствует данным предыдущих исследований, все же не может не удивлять, учитывая тот факт, что на протяжении долгого времени повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) считалось фактором риска РЩЖ ввиду усиления в ней пролиферативной активности. А, как известно, повышение ТТГ является ответной реакцией на гипотиреоз. В некоторых исследованиях была даже показана корреляция между уровнем ТТГ и злокачественностью узловых образований в железе.

В то же время при болезни Грейвса возможным объяснением увеличения риска развития рака может быть действие антител к рецептору ТТГ. Эти антитела также ассоциированы с агрессивностью РЩЖ у пациентов с тиреотоксикозом. Влияние гипертиреоза на обмен половых гормонов, в частности увеличение эстрадиола, тоже может играть роль в канцерогенезе РЩЖ, однако требуются дальнейшие исследования на эту тему.

Как отмечают сами авторы, достоинствами их исследования являются большой размер когорты изучаемых пациентов, национальный масштаб, проспективный характер, длительный период наблюдения, большой спектр рассмотренных доброкачественных заболеваний ЩЖ. К ограничениям исследования относятся включение амбулаторных визитов только с 1995 г., недостаточные данные о лабораторных показателях дисфункции ЩЖ и предписанной терапии, подверженность датской популяции умеренному йододефициту, малое количество случаев тиреоидита как ограничение статистической мощности.

> Риск развития рака щитовидной железы существенно выше при всех ее доброкачественных заболеваниях, кроме гипотиреоза.

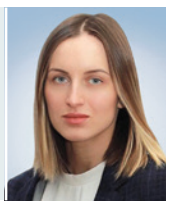
Кроме того, нельзя исключать и ситуации, когда повышение заболеваемости РЩЖ в группах с доброкачественными заболеваниями органа обусловлено просто более тщательным обследованием щитовидной железы в связи с неонкологическим диагнозом (в отличие от лиц, не имеющих заболевания ЩЖ). Однако против этого предположения говорит отсутствие повышения заболеваемости среди лиц с гипотиреозом, которые, скорее всего, обследовались не менее тщательно, чем пациенты с гипертиреозом и другими доброкачественными патологиями ЩЖ.

В заключение стоит сказать, что, хотя результаты данного наблюдения свидетельствуют о взаимосвязи между доброкачественными заболеваниями щитовидной железы и последующим развитием РЩЖ, приводящие к этому механизмы требуют дальнейшего изучения.

Антибиотики против иммунотерапии

Терапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТИ) демонстрирует высокую противоопухолевую активность, однако обеспечивает длительный ответ лишь у части пациентов. В связи с этим ведется поиск маркеров, способных предсказать «выигрыш» конкретного пациента от терапии ИКТИ. Предполагается, что одним из факторов, ограничивающих активность данных препаратов, может быть состав микрофлоры кишечника.

Евгения Игоревна ХАТЬКОВА
Клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России



Иммунотерапия ИКТИ, основанная на активации собственной иммунной системы человека, показала свою беспрецедентную эффективность при лечении больных меланомой, немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и рядом других онкологических заболеваний.

Однако, несмотря на значительное увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ), даже в эпоху современных ИКТИ из группы анти-PD1 и анти-PD-L1 все еще велико количество больных, не отвечающих на терапию. Так, при терапии почечно-клеточного рака (ПКР) и НМРЛ препаратами анти-PD-(L)1 и анти-CTLA-4 моноклональными антителами первичная резистентность наблюдается у 35–44 % больных. Таким образом, приоритетным является вопрос о механизмах устойчивости к данной группе препаратов для предсказания их эффекта (как минимум) или разработки способов ее преодоления (как оптимум).

На сегодняшний день достоверным предиктором ответа на иммунотерапию можно назвать лишь определение микросателлитной нестабильности (MSHI) в опухоли. Однако и здесь есть ограничения: частота встречаемости MSHI невелика, а ее отсутствие не означает отсутствия шанса у пациента ответить на терапию ИКТИ. В ходе поиска достоверного предсказательного фактора также оценивалась корреляция уровня экспрессии PD-L1 с чувствительностью больных к терапии ИКТИ. Однако предсказательная эффективность этого теста оказалась далека от идеала: даже при высокой экспрессии маркера в опухоли (> 50 % клеток) успех от терапии ИКТИ гарантирован далеко не всем, в то время как некоторые пациенты, несмотря на уровень экспрессии PD-L1 < 1 %, «выигрывают» от терапии ИКТИ. Дальнейшие поиски более эффективного предиктора привели к возникновению гипотезы о том, что резистентность к ИКТИ может быть обусловлена составом кишечной микрофлоры.

Кишечная микрофлора представляет собой комплекс экосистем, необходимых для поддержания кишечного гомеостаза и предотвращения системного воспаления. Взаимодействия «хозяина» и микроорганизмов образуют комплексную сеть, где каждый микроорганизм выполняет свою функцию и поддерживает эффективную работу местной иммунной системы. Известно, что антибиотики способны влиять на состояние микрофлоры, уничтожая одни виды микробов и создавая благоприятную среду для экспансии других. В большинстве случаев антибактериальная терапия приводит к дисбиозу, предположительно снижающему эффективность иммунотерапии.

> Применение антибактериальной терапии приводит к развитию дисбиоза, что предположительно значительно сокращает популяцию бактерий, способных обеспечить выраженный иммунный ответ.

На основании данного предположения проведено исследование, в котором оценивалось влияние микрофлоры кишечника на эффективность иммунотерапии анти-PD-1 моноклональными антителами. В ходе эксперимента было показано, что трансплантация фекальной микробиоты больных, ответивших на иммунотерапию, стерильным или ранее получившим антибактериальную терапию мышам позволила увеличить противоопухолевую активность анти-PD-1 моноклональных антител. Как показал анализ, фекальная микрофлора этих пациентов (хорошо отвечавших на ИКТИ) оказалась обогащена бактериями вида *Akkermansia muciniphila*.

Более ранние публикации, посвященные данной тематике, показали, что при использовании антибиотиков в течение 60 дней до или 30 дней после начала иммунотерапии у пациентов с уротелиальным раком (n = 42), ПКР (n = 67) и НМРЛ (n = 140) показатели ОВ снижаются примерно вдвое по сравнению с группой пациентов, не получавших антибиотики (11,5 мес. против 20,6 мес.), а ВБП составляет 3,5 мес. против 4,1 мес. в группе без антибиотиков. Эти данные подтверждаются в исследовании, результаты которого приведены в журнале Annals of Oncology.

Целью нового исследования являлась оценка влияния антибиотиков на резистентность к иммунотерапии у больных ПКР и НМРЛ. В исследование были включены пациенты с ПКР (n = 121) с разным размером опухоли (<10 см против ≥ 10 см) и распространенностью метастатического поражения; пациенты с НМРЛ (n = 239) с различными статусом курения и уровнем экспрессии PD-L1 (≥50 % или низкая/неопределенная экспрессия). По поводу ПКР пациенты получали монотерапию анти-PD-(L)1 либо их комбинацию с анти-CTLA-4 моноклональными антителами или бевацизумабом, 13 % из них получали антибактериальную терапию в течение 30 дней до начала лечения. Больные НМРЛ получали терапию анти-PD-(L)1 или комбинацию с анти-CTLA-4 моноклональными антителами, из них 20 % получали антибиотики в течение 30 дней до начала лечения. Из антибактериальных препаратов преимущественно использовались β-лактамы (82 % у больных ПКР и 32 % — НМРЛ), а в группе пациентов с НМРЛ — также хинолоны и сульфаниламиды.

Следует принять во внимание, что в группу больных ПКР, получавших антибиотикотерапию, были включены пациенты с большим размером опухоли, получившие более 2 линий терапии. Главным отличием между двумя группами больных НМРЛ была более частая госпитализация накануне исследования, отмеченная у пациентов в группе получавших антибактериальную терапию. Оказалось, что применение антибиотиков в группе ПКР было ассоциировано со значимо повышенным риском первичного прогрессирования заболевания (ПЗ) (75 % против 22 %, p < 0,01), меньшими ВБП (медиана 1,9 мес. против 7,4 мес.) и ОВ (17,3 мес. против 30,6 мес.). В группе больных НМРЛ антибиотикотерапия не была связана с риском первичного ПЗ (52 % против 43 %, p = 0,26), однако ассоциировалась со значительным уменьшением ВПБ (медиана 1,9 мес. против 3,8 мес.) и ОВ (медиана 7,9 мес. против 24,6 мес.)

Несмотря на ретроспективный характер исследования и вышеуказанный дисбаланс между группами в отношении некоторых факторов прогноза, магнитуда различий очень велика и как минимум требует продолжения исследований в этой области. Кроме того, существуют и очевидные теоретические предпосылки, позволяющие «увязать» изменение состава кишечной микрофлоры и противоопухолевую активность ИКТИ. Предполагается, что применение антибактериальной терапии приводит к дисбиозу, который ведет к обеднению микрофлоры кишечника и предположительно значительно сокращает популяцию бактерий, способных обеспечить выраженный иммунный ответ.

Отмечено, что среди больных ПКР и НМРЛ наиболее выраженный клинический эффект спустя 6 месяцев наблюдался у тех пациентов, образцы кала которых содержали наибольшее многообразие микроорганизмов. Так, «предпочтительной» микрофлорой для больных меланомой являются бактерии семейств Ruminococcaceae и Bifidobacterium spp. Их наличие может являться свидетельством более активного противоопухолевого иммунитета. Показано, что определение у больных ПКР и НМРЛ в составе кишечной микрофлоры Akkermansia muciniphila ассоциировано с лучшими результатами иммунотерапии. Пациенты, у которых развивался антибиотико-ассоциированный дисбиоз, в целом имели худшие результаты ВБП и ОВ. Однако исследование имеет ряд ограничений — во внимание не были приняты факторы, способные также повлиять на состав микрофлоры кишечника: соблюдение диеты, пищевые привычки и прием медикаментов. Также авторы не описывают механизм возникновения резистентности к иммунотерапии ИКТИ при применении антибиотиков.

Таким образом, данная область остается перспективной для дальнейшего изучения. Открытие бактерии, способной изменять микрофлору в нужном направлении, возможно, поможет в будущем построить концептуально новую терапию. Однако на основании полученных результатов уже сейчас можно рекомендовать избегать «ненужной» антибактериальной терапии в течение месяца до начала терапии ИКТИ.

Онкология Сегодня
№ 1 (32) 2019

УЧРЕДИТЕЛЬ
ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»
Генеральный директор: Наумов Леонид Маркович

РЕДАКЦИЯ
Главный редактор: Жуков Николай Владимирович
Редактор: Камолов Б. Ш.

Руководитель проекта: Строковская О. А.
Выпускающий редактор: Феофилактов О. А.
Ответственный секретарь: Ширабокова Ю. Ю.
Корректор: Кононова О. Н.
Дизайн и верстка: Степанова Е. В.

Директор по рекламе: Петренко К. Ю.
petrenko@abvpress.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ И УЧРЕДИТЕЛЯ
115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15. Тел.: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru

abvpress.ru

ПЕЧАТЬ
Типография ООО «Юнион Принт»
Заказ 190802
Тираж 5000 экз.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ
По подписке. Бесплатно.
Газета зарегистрирована Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций, связи и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-52892 от 20.02.2013.

Категорически запрещается полная или частичная перепечатка материалов без официального согласия редакции. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Ответственность за достоверность рекламных объявлений несут рекламодатели.